






**Benzopyranone-beta-D-thioxylosides, method for their preparation and their use.****Publication number:** EP0421829**Publication date:** 1991-04-10**Inventor:** SAMRETH SOTH (FR); BARBEROUSSE VERONIQUE (FR); RENAUT PATRICE RUELLE DE PLOMB (FR); BELLAMY FRANCOIS (FR); MILLET JEAN (FR)**Applicant:** FOURNIER INNOVATION SYNERGIE (FR)**Classification:****- international:** C07D311/12; C07D311/14; C07D311/16; C07D311/18; C07D311/22; C07H17/04; C07H17/07; C07H17/075; C07D311/00; C07H17/00; (IPC1-7): A61K31/70; C07D311/12; C07D311/14; C07D311/16; C07D311/18; C07D311/22; C07H17/04; C07H17/07; C07H17/075**- european:** C07D311/12; C07D311/14; C07D311/16; C07D311/18; C07D311/22; C07H17/04G; C07H17/07; C07H17/075**Application number:** EP19900402403 19900831**Priority number(s):** FR19890012452 19890922; FR19900003401 19900316**Also published as:** US5169838 (A1)  
 SU1838323 (A3)  
 JP3120292 (A)  
 IE903414 (A1)  
 EP0421829 (B1)

more &gt;&gt;

**Cited documents:** EP0290321  
 EP0133103  
 EP0051023  
 EP0130833  
 EP0221293  
more >>**Report a data error here****Abstract of EP0421829**

The invention relates to the benzopyranone beta -D-thioxyloside compounds of the following formula as new industrial products: in which - one of the substituents R or R' represents an oxygen atom doubly bonded to the ring carbon and the other represents a group R1 - the symbol --- represents a double bond conjugated to the CO group represented by one of the substituents R or R', - X represents a sulphur atom or an oxygen atom, - R1 and R2, which may be identical or different, each represent a hydrogen atom, a C1-C4alkyl group, a halogen atom, a trifluoromethyl group or a phenyl group, it being possible for R1 and R2, considered together and with the benzopyranone group to which they are linked, to form a 7,8,9,10-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-one group or a 1,2,3,4-tetrahydro-9H-xanthen-9-one group; and - Y represents a hydrogen atom or an aliphatic acyl group. <??>These compounds are useful in therapy, in particular as venous antithrombotic agents.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Numéro de publication:

**0 421 829 A1**

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 90402403.1

(22) Date de dépôt: 31.08.90

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07H 17/07, C07H 17/075,  
C07H 17/04, A61K 31/70,  
C07D 311/12, C07D 311/14,  
C07D 311/16, C07D 311/18,  
C07D 311/22

(30) Priorité: 22.09.89 FR 8912452  
16.03.90 FR 9003401

(43) Date de publication de la demande:  
10.04.91 Bulletin 91/15

(64) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: FOURNIER INNOVATION ET  
SYNERGIE  
38, avenue Hoche  
F-75008 Paris(FR)

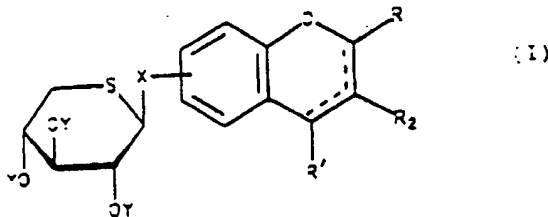
(72) Inventeur: Samreth, Soth  
2, rue de la Deuxième Escadre  
F-21600 Longvic(FR)  
Inventeur: Barberousse, Véronique

15, Boulevard Eugène Spuller  
F-21000 Dijon(FR)  
Inventeur: Renaut, Patrice, 3, ruelle de  
Plombière  
Hauteville - Les Dijon  
F-21121 Fontaine Les Dijon(FR)  
Inventeur: Bellamy, François  
Rue Basse Cédex 11, Saulon la Rue  
F-21910 Saulon la Chapelle(FR)  
Inventeur: Milliet, Jean  
15, rue du Tremblais, Corcelles les Cîteaux  
F-21910 Saulon la Rue(FR)

(74) Mandataire: Cliscl, Serge et al  
S.A. FEDIT-LORIOT & AUTRES 38, avenue  
Hoche  
F-75008 Paris(FR)

(54) Nouveaux benzopyranone-beta-D-thioxylosides, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

(57) La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux les composés benzopyranone- $\beta$ -D-thioxylosides de formule :



EP 0 421 829 A1

dans laquelle :

- l'un des substituents R ou R' représente un atome d'oxygène doublement lié au carbone cyclique et l'autre représente un groupe R<sub>1</sub>,
- le symbole

---

représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par l'un des substituants R ou R'.

- X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène,
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés, un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one ; et,
- Y représente l'atome d'hydrogène ou un groupe acyle aliphatique.

Ces composés sont utiles en thérapeutique notamment en tant qu'agents antithrombotiques veineux.

# NOUVEAUX BENZOPYRANONE- $\beta$ -D-THIOXYLOSIDES, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE.

La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux, les composés benzopyranone- $\beta$ -D-thioxylosides de formule I ci-dessous. Elle concerne également leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique, en tant qu'agents antithrombotiques veineux.

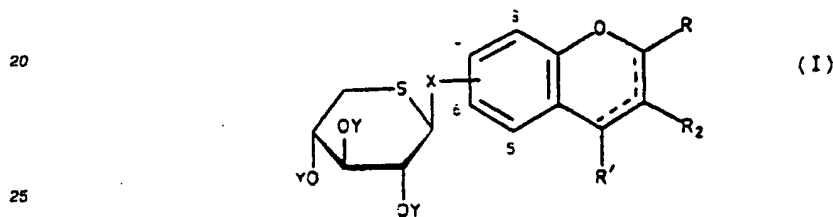
On a déjà proposé dans EP-B-0 051 023 des dérivés de benzoyl-phényl-osides et d' $\alpha$ -hydroxybenzyl-phényl-osides en tant qu'agents anti-ulcéreux, anti-agrégants plaquettaires, antithrombotiques et oxygénateurs cérébraux.

On connaît également de EP-A-0 133 103 des benzyl-phényl-osides utiles en tant qu'agents hypocholestérolémiants et hypolipidémiants, certains de ces composés, en particulier le produit de l'exemple 1, présentant en outre des effets antithrombotiques.

On connaît enfin de EP-A-0 290 321 des dérivés de benzoyl-phényl-thioxylosides,  $\alpha$ -hydroxybenzyl-phényl-thioxylosides et benzyl-phényl-thioxylosides proposés en tant qu'agents antithrombotiques.

On vient à présent de trouver que les composés benzopyranone- $\beta$ -D-thioxylosides selon l'invention, structurellement différents des produits connus de l'art antérieur, sont utiles dans le traitement et la prévention des maladies liées aux troubles circulatoires, notamment en tant qu'agents antithrombotiques veineux.

Les nouveaux produits selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par les benzopyranone- $\beta$ -D-thioxylosides de formule :



dans laquelle :

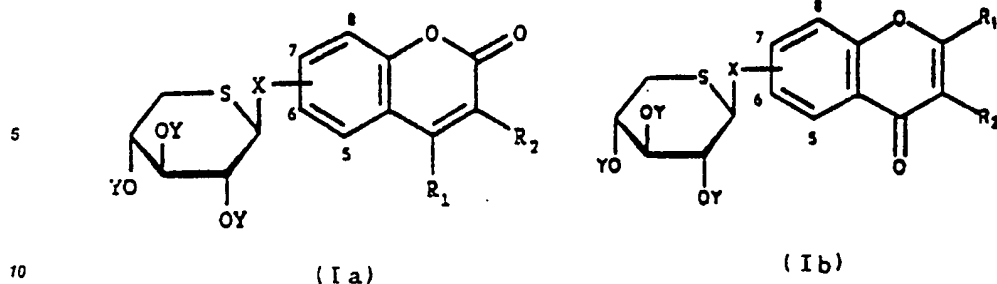
- l'un des substituants R ou R' représente un atome d'oxygène doublement lié au carbone cyclique et l'autre représente un groupe R<sub>1</sub>,
- le symbole

---

représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par l'un des substituants R ou R'.

- X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène,
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés, un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo-[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one,
- les positions 5,6,7 et 8 représentent les possibilités de liaison de l'atome X au cycle benzopyranone ; et,
- Y représente l'atome d'hydrogène ou un groupe acyle aliphatique.

En d'autres termes, les nouveaux produits selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par les composés de formules :



dans lesquelles X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et Y ont les significations indiquées ci-dessus.

15 Les composés préférés selon l'invention sont les produits de formule I où X est lié en position 7 au cycle benzopyranone et où R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène ou un groupe phényle.

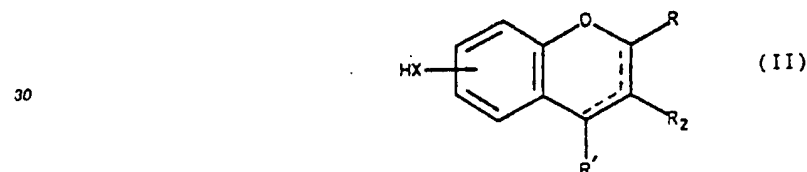
Parmi les groupe acyles aliphatiques qui conviennent selon l'invention, on peut mentionner ceux qui renferment au total 2 à 5 atomes de carbone, le groupe acyle aliphatique préféré étant CH<sub>3</sub>CO.

20 Par groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, on entend ici un reste hydrocarboné, ramifié ou linéaire, contenant 1 à 4 atomes de carbone, le groupe alkyle préféré étant le groupe méthyle.

Par atome d' halogène, on entend ici les atomes de chlore, de fluor et de brome, l'atome d'halogène préféré étant l'atome de chlore.

25 Les composés de formule I et les composés acylés correspondants peuvent être préparés selon une réaction de glycosylation caractérisée en ce que :

(i) on fait réagir un composé de formule :



35 où X, R, R' et R<sub>2</sub> sont définis comme ci-dessus, avec un dérivé du thioxylose choisi parmi l'ensemble comprenant :

(i) les halogénures d'acylthioxylosyle de formule :

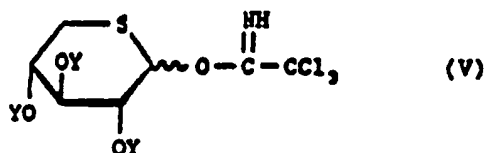


(ii) les thioxyloses peracylés de formule :



et,

(iii) les trichloracétimides d'acylthioxylosyle de formule :



5

dans lesquelles Hal représente un atome d'halogène tel que Cl ou Br (l'atome de brome étant ici  
 10 l'atome d'halogène préféré) et Y représente un groupe acyle, notamment un groupe acyle aliphatique  
 comprenant un nombre total d'atomes de carbone de 2 à 5 et de préférence le groupe acétyle, dans  
 un solvant inerte, à raison de 1 mole de II pour environ 0,6 à 1,2 moles de composé III, IV ou V,  
 notamment en présence d'un accepteur d'acide et/ou d'un acide de Lewis, et,

(ii) si nécessaire, on soumet le composé de formule I ainsi obtenu où Y est un groupe acyle en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> à  
 15 une réaction de désacylation à une température comprise entre 0 °C et la température de reflux du  
 milieu réactionnel, dans un alcool inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (de préférence le méthanol), en présence d'un  
 alcoolate métallique (de préférence le méthylate de magnésium ou le méthylate de sodium), pour obtenir  
 un composé de formule I où Y est H.

Les composés III, IV et V peuvent être de configuration α ou β ou sous forme d'un mélange  
 20 anomérique des deux configurations.

Les réactions de glycosylation des composés de formule II ont été conduites, soit au départ du  
 composé III en présence d'un catalyseur comme les sels ou oxydes d'argent, de mercure ou de zinc, soit  
 au départ du composé V en présence d'un acide de Lewis, notamment l'éthérate de trifluorure de bore ou  
 le chlorure de zinc, soit encore au départ du composé IV en présence d'un acide de Lewis.

25 Selon un mode préféré de mise en oeuvre de l'invention, on préconise de condenser 1 mole du  
 composé de formule II avec environ 1,1 à 1,2 moles d'halogénure d'acylthioxylosyle III dans un solvant  
 inerte choisi parmi les solvants polaires ou apolaires (comme par exemple le diméthylformamide, le  
 tétrahydrofuranne, le dioxanne, l'acétonitrile, le nitrométhane, le benzène, le toluène, les xylènes et leurs  
 mélanges), en présence de cyanure mercurique.

30 On utilisera avantageusement le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-D-xylopyranosyle dans un mélange  
 benzène/nitrométhane 1/1 (vv) ou le dichloréthane, en présence de 1,1 à 1,3 moles de cyanure mercurique,  
 à une température comprise entre 0 °C et la température de reflux du milieu réactionnel, de préférence à  
 environ 40-50 °C, pendant 1 heure à 4 jours.

Selon un deuxième mode préféré de mise en oeuvre de l'invention, on préconise de condenser 1 mole  
 35 du composé de formule II avec environ 1,1 à 1,2 moles d'halogénure d'acylthioxylosyle III dans un solvant  
 inerte (comme par exemple le dichlorométhane ou l'acétonitrile) en présence d'imidazolate d'argent et de  
 chlorure de zinc.

On utilisera avantageusement le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-D-xylopyranosyle dans du dichloro-  
 méthane ou un mélange dichlorométhane/acétonitrile en présence de 1,5 à 1,7 moles d'imidazolate d'argent  
 40 et de 2 à 2,2 moles de chlorure de zinc, à une température comprise entre 0 °C et la température de reflux  
 du milieu réactionnel, de préférence à environ 40-60 °C, pendant 24 à 48 heures.

Selon un troisième mode préféré de mise en oeuvre de l'invention, on préconise de condenser 1 mole  
 du composé de formule II avec environ 0,6 à 1 mole d'halogénure d'acylthioxylosyle III dans un solvant  
 inerte (comme par exemple le toluène et/ou l'acétonitrile) en présence d'oxyde de zinc.

45 On utilisera avantageusement le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-D-xylopyranosyle dans un mélange  
 toluène/acétonitrile, en présence de 0,5 à 1,2 moles d'oxyde de zinc, à une température comprise entre la  
 température ambiante et la température de reflux du milieu réactionnel, de préférence à environ 40-60 °C,  
 pendant 18 à 48 heures.

Selon un quatrième mode préféré de mise en oeuvre de l'invention, on préconise de condenser 1 mole  
 50 du composé de formule II, avec environ 1,1 à 1,3 moles de trichloracétimide d'acylthioxylosyle dans un  
 solvant inerte (comme par exemple le dichlorométhane ou l'acétonitrile) en présence d'éthérate de  
 trifluorure de bore ou de chlorure de zinc.

On utilisera avantageusement le trichloracétimide de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-α-D-xylopyranosyle dans  
 du dichlorométhane, en présence de 0,1 à 0,4 mole d'éthérate de trifluorure de bore en solution dans du  
 55 dichlorométhane ou de l'acétonitrile, ou en présence de chlorure de zinc, à une température comprise entre  
 -40 °C et la température ambiante (15-25 °C), de préférence à environ -20 °C à 0 °C, pendant 1 à 5 heures.

La réaction de glycosylation conduit dans tous les cas à un mélange des isomères de configuration α  
 et β en proportions variables.

L'isomère de configuration  $\beta$  est isolé selon les méthodes connues de l'homme de l'art, comme par exemple la cristallisation fractionnée ou la chromatographie, notamment la "flash chromatography" [i.e. chromatographie sur colonne de silice et sous pression selon la technique décrite par W.C. STILL et al. dans J. Org. Chem. (1978), 42 (N° 14) 2923].

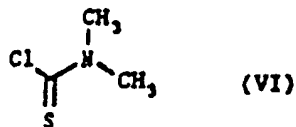
5 Les dérivés obtenus sont soumis, le cas échéant, à une désacylation, plus particulièrement à une désacétylation, qui est réalisée à une température comprise entre 0° C et la température de reflux du milieu réactionnel dans un alcool inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en présence de l'alcoolate métallique correspondant. De préférence, on choisira le méthanol comme alcool inférieur et le méthanolate de sodium ou de magnésium comme alcoolate métallique.

10 La réaction de désacylation peut éventuellement être conduite après glycosylation sans isoler le composé acylé intermédiaire formé.

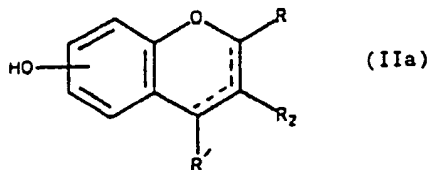
On peut également réaliser la réaction de désacylation par voie enzymatique, par exemple par action de l'estérase de foie de porc.

Pour accéder aux composés intermédiaires de formule II où X = S on préconise :

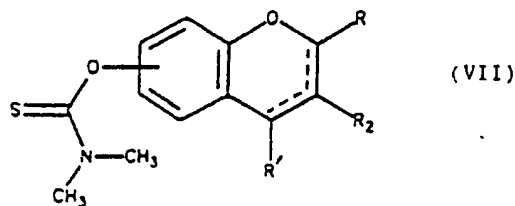
15 (i) de condenser, en milieu basique fort, le chlorure de diméthyl-amino-thiocarbamoyle, de formule :



sur un composé de formule :

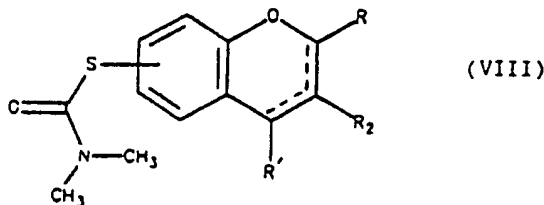


où R, R' et R<sub>2</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir un composé de formule :



45 où R, R' et R<sub>2</sub> ont les significations indiquées ci-dessus.

(ii) soumettre le composé de formule VII ainsi obtenu à un réarrangement de Newmann (J. Org. Chem. (1966) 31, p 3980), par chauffage, pour obtenir un composé de formule :



où R, R' et R<sub>2</sub> ont les significations indiquées ci-dessus.

(iii) traiter le composé de formule VIII ainsi obtenu par un alcoolate métallique, de préférence le méthanolate de sodium ou de magnésium, dans un alcool inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, de préférence le méthanol, le diméthylformamide ou le dioxanne pour obtenir un composé de formule II où X = S.

- 5 On peut également accéder aux composés intermédiaires de formule II où X = S, R représente un atome d'oxygène doublement lié au carbone cyclique, R' représente un groupe R<sub>1</sub> et le symbole

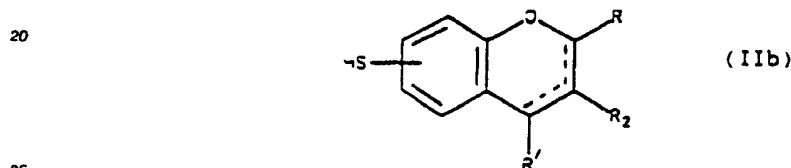
---

- 10 représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par le substituant R, par substitution nucléophile d'un composé halogénobenzopyran-2-one approprié selon la méthode décrite par L. TESTA-FERRI dans Tetrahedron Letters Vol. 21 p. 3099-3100 (1980).

Le composé intermédiaire 2-éthyl-7-hydroxy-4H-1-benzopyran-4-one est un composé nouveau et constitue un des objets de l'invention.

- 15 Les composés intermédiaires de formule II où X = S sont des composés nouveaux à l'exception du 7-mercapto-3-phényl-2H-1-benzopyran-2-one décrit dans GB-A-1154272.

Les composés de formule :



dans laquelle :

- l'un des substituants R ou R' représente un atome d'oxygène doublement lié au carbone cyclique et  
30 l'autre représente un groupe R<sub>1</sub>,  
- le symbole

---

- 35 représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par l'un des substituants R ou R',  
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, à l'exception du groupe 3-phényle quand R représente un atome d'oxygène doublement lié au carbone cyclique, R' représente l'atome d'hydrogène, le groupe SH est lié en position 7 et le symbole

40

---

- représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par le substituant R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés un groupe  
45 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one.

- les positions 5, 6, 7, et 8 représentent les possibilités de liaison de l'atome de soufre au cycle benzopyranone,

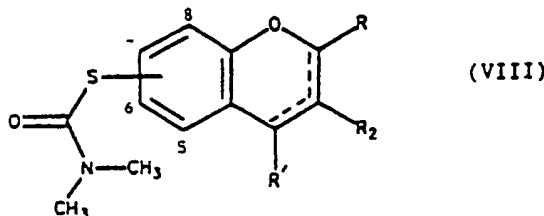
constituent donc un autre objet de l'invention.

- 50 Les composés intermédiaires de formule VIII sont des composés nouveaux.

Les composés de formule :

55





10

dans laquelle :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo-[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one,
- les positions 5, 6, 7 et 8 représentent les possibilités de liaison de l'atome de soufre au cycle benzopyranone,

constituent donc au autre objet de l'invention.

20

Selon l'invention, on propose une composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi l'ensemble constitué par les produits de formule I. Bien entendu, dans une telle composition l'ingrédient actif intervient en quantité thérapeutiquement efficace.

Les composés de formule I sont utiles en thérapeutique en tant qu'agents antithrombotiques. Ils sont notamment utiles dans la prévention et le traitement des troubles de la circulation veineuse.

25

Selon l'invention, on préconise l'utilisation d'une substance appartenant à l'ensemble des composés de formule I pour l'obtention d'un médicament antithrombotique destiné à une utilisation thérapeutique vis-à-vis des troubles de la circulation veineuse.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre, d'exemples de préparations, nullement limitatifs, donnés à titre d'illustration, et de résultats d'essais pharmacologiques.

30

Dans les exemples de préparation qui suivent, les composés ont été nommés en précisant la configuration  $\alpha$  ou  $\beta$  quand ladite configuration a été déterminée. Lorsque la configuration n'est pas indiquée, cela signifie que le produit correspondant est un mélange anomérique des configurations  $\alpha$  et  $\beta$  dans des proportions qui n'ont pas été déterminées.

35

#### PREPARATION I

40 Obtention du 4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 1a)

Une suspension de 2,28 g ( $12.10^{-3}$  mole) de 4-éthyl-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one, de 4,7 g ( $13.2.10^{-3}$  mole) de bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-D-xylopyranosyle et de tamis moléculaire 0,4 nm, dans 125 ml de toluène et 120 ml d'acétonitrile, est maintenue sous agitation, en présence de 3,28 g ( $24.10^{-3}$  mole) de chlorure de zinc et de 4,2 g ( $14.10^{-3}$  mole) d'imidazolate d'argent, à l'abri de la lumière, sous atmosphère inerte. Après chauffage à 55 °C pendant 24 h, on filtre le mélange réactionnel sur célite<sup>®</sup> - (i.e. silice diatomée pour filtration) dans l'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, d'une solution de soude 1N puis d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant au moyen d'un mélange acétate d'éthyle/toluène 1/6 (v/v) et précipitation dans l'éther, on obtient 0,93 g rendement : 17 %) du produit attendu.

50

F = 189 °C

$[\alpha]_D^{20} = -73,8^\circ$  (c = 0,25 ; CHCl<sub>3</sub>)

55

En opérant de façon analogue on a préparé les produits suivants :

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 2a)

F = 179-184 °C  
 $[\alpha]_D^{20} = -47,9^\circ$  (c = 0,33 ; CHCl<sub>3</sub>)

5

4-trifluorométhyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 3a)

10 F = 184 °C  
 $[\alpha]_D^{20} = +29,2^\circ$  (c = 0,55 ; CHCl<sub>3</sub>)

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-8-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 4a)

15 F = 220-223 °C  
 $[\alpha]_D^{23} = -121,9^\circ$  (c = 0,21 ; CHCl<sub>3</sub>)

20 2-oxo-4-propyl-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 5a)

F = 165-167 °C  
 $[\alpha]_D^{20} = -71,2^\circ$  (c = 0,11 ; CHCl<sub>3</sub>)

25

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 6a)

F = 167 °C  
 $[\alpha]_D^{22} = -81^\circ$  (c = 0,15 ; CHCl<sub>3</sub>)

30

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 16a)

35 F = 193 °C  
 $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$  (c = 0,5 ; CHCl<sub>3</sub>)

3-chloro-4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 17a)

40

F = 227 °C  
 $[\alpha]_D^{20} = -50,7^\circ$  (c = 0,27 ; CHCl<sub>3</sub>)

45 4-méthyl-2-oxo-3-phényl-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 18a)

F = 210 °C  
 $[\alpha]_D^{27,5} = -56,5^\circ$  (c = 0,1 ; CHCl<sub>3</sub>)

50

4-(1-méthyléthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 19a)

55 F = 144-145 °C  
 $[\alpha]_D^{30} = -26,4^\circ$  (c = 0,1 ; CH<sub>3</sub>OH)

2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 20a)

F = 188 °C  
 $[\alpha]_D^{23} = -77,4^\circ$  (c = 0,47 ; CHCl<sub>3</sub>)

5

2-éthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 21a)

F = 150-151 °C  
 $[\alpha]_D^{21} = -64^\circ$  (c = 0,54 ; CHCl<sub>3</sub>)

10

2,3-diméthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 22a)

F = 203-205 °C  
 $[\alpha]_D^{21} = -65^\circ$  (c = 0,6 ; CHCl<sub>3</sub>)

15

2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-6-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 24a)

F = 168-180 °C  
 $[\alpha]_D^{25} = -81,9^\circ$  (c = 0,3 ; CHCl<sub>3</sub>)

20

4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 25a)

F = 215 °C  
 $[\alpha]_D^{24} = -62^\circ$  (c = 0,51 ; CHCl<sub>3</sub>)

25

3-bromo-2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 28a)

F = 192-194 °C  
 $[\alpha]_D^{21} = -54^\circ$  (c = 0,54 ; CHCl<sub>3</sub>)

30

35

**PREPARATION II****Obtention du 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 7a)**

40

Une suspension de 420 mg ( $2,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de 5-mercapto-4-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one, de 970 mg ( $2,7 \cdot 10^{-3}$  mole) de bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-D-xylopyranosyle, de 550 mg ( $2,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de cyanure mercurique et de tamis moléculaire 0,4 nm dans 50 ml de nitrométhane et 50 ml de benzène est maintenue sous agitation à 45 °C sous atmosphère inerte pendant 24 h. Le mélange réactionnel est alors filtré sur Célite<sup>R</sup> dans l'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, d'une solution de soude 1N, puis d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et évaporé sous pression réduite. On obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant au moyen d'un mélange acétate d'éthyle/toluène 1/5 (v/v) puis précipitation dans l'éther 250 mg (rendement : 25 %) du produit attendu.

45

50

F = 187 °C  
 $[\alpha]_D^{22} = +34,5^\circ$  (c = 0,11 ; CHCl<sub>3</sub>)

55

En opérant de façon analogue on a préparé les produits suivants :

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-8-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 9a)

F = 205 ° C  
 $[\alpha]_D^{23} = + 86,25^\circ$  (c = 0,3 ; CHCl<sub>3</sub>)

5 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 10a)

F = 139-140 ° C  
 $[\alpha]_D^{23} = - 66,13^\circ$  (c = 0,3 ; CHCl<sub>3</sub>)

10 7,8,9,10-tétrahydro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pyran-3-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 15a)

15 F = 191 ° C  
 $[\alpha]_D^{23} = + 14,5^\circ$  (c = 0,3 ; CHCl<sub>3</sub>)

2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 23a)

20 F = 171 ° C  
 $[\alpha]_D^{21} = + 54,3^\circ$  (c = 0,14 ; CHCl<sub>3</sub>)

25 2,3-diméthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 26a)

F = 169-173 ° C  
 $[\alpha]_D^{30} = + 55,5^\circ$  (c = 0,38 ; CHCl<sub>3</sub>)

30 2-éthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 27a)

35 F = 85-90 ° C  
 $[\alpha]_D^{20} = + 58^\circ$  (c = 0,5 ; CHCl<sub>3</sub>)

### PREPARATION III

40 Obtention du 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 8a)

Un mélange de 8 g (41,6.10<sup>-3</sup> mole) de 7-mercapto-4-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one, de 17,7 g (50.10<sup>-3</sup> mole) de bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-α-D-xylopyranosyle et de 3,4 g (42.10<sup>-3</sup> mole) d'oxyde de zinc dans 180 ml de toluène et 180 ml d'acétonitrile est chauffé pendant 12 heures à 45 ° C. Après filtration sur Célite<sup>R</sup> et lavage du résidu obtenu au moyen d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis d'une solution de soude 1N et enfin d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient, après précipitation par addition d'éther éthylique, 14,2 g (rendement : 73 %) d'une poudre jaune.

F = 168 ° C.  
 $[\alpha]_D^{22} = 46,4^\circ$  (c = 0,7 ; CHCl<sub>3</sub>)

En opérant de façon analogue on a préparé les produits suivants :

55 4-trifluorométhyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 11a)

F = 184 ° C  
 $[\alpha]_D^{23} = + 80,25^\circ$  (c = 0,5 ; CHCl<sub>3</sub>)

5 3-chloro-4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside  
 (exemple 12a)

F = 160-162 ° C  
 $[\alpha]_D^{23} = + 70,2^\circ$  (c = 0,5 ; CHCl<sub>3</sub>)

10

4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 13a)

15 F = 153 ° C  
 $[\alpha]_D^{23} = + 28,11^\circ$  (c = 0,5 ; CHCl<sub>3</sub>)

2-oxo-4-propyl-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 14a)

20 F = 137 ° C  
 $[\alpha]_D^{23} = + 31,17^\circ$  (c = 0,5 ; CHCl<sub>3</sub>)

#### PREPARATION IV

25

##### Obtention du 4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 1)

30 A une solution de 0,45 g (0,97.10<sup>-3</sup> mole) de 4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside dans 5 ml de méthanol, on ajoute 60 μl de méthylate de sodium (8 % de Na (p/v) dans le méthanol). Après 24 h sous agitation à température ambiante le milieu réactionnel est neutralisé par addition de résine Amberlite<sup>®</sup> IR 120H<sup>+</sup>, solubilisé avec du tétrahydrofurane, filtré, traité au noir animal. Les solvants sont évaporés sous pression réduite puis après lyophilisation, on obtient 0,285 g (rendement : 87 % ) du produit attendu.

35 F = 192 ° C  
 $[\alpha]_D^{20} = - 69^\circ$  (c = 0,21 ; diméthylsulfoxyde)  
 En opérant de façon analogue on a préparé les produits suivants :

40 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl 5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 2)

F = 109-113 ° C  
 $[\alpha]_D^{20} = - 63,3^\circ$  (c = 0,24 ; diméthylsulfoxyde)

45

4-trifluorométhyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 3)

F = 210-213 ° C  
 $[\alpha]_D^{20} = + 34,1^\circ$  (c = 0,5 ; CH<sub>3</sub>OH)

50

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-8-yl 5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 4)

55 F = 120-125 ° C  
 $[\alpha]_D^{20} = - 16^\circ$  (c = 0,12 ; diméthylsulfoxyde)

2-oxo-4-propyl-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 5)

F = 192 °C  
 $[\alpha]_D^{24} = -61,3^\circ$  (c = 0,15 ; diméthylsulfoxyde)

5 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl 5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 6)

F = 184-188 °C  
 $[\alpha]_D^{23} = -85,2^\circ$  (c = 0,11 ; diméthylsulfoxyde)

10

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl 1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 7)

F = 203 °C  
 $[\alpha]_D^{22} = +28,3^\circ$  (c = 0,12 ; CH<sub>3</sub>OH)

15

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 8)

20 F = 216 °C  
 $[\alpha]_D^{23} = -19,4^\circ$  (c = 0,3 ; diméthylsulfoxyde)

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-8-yl 1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 9)

25 F = 178 °C  
 $[\alpha]_D^{23} = -61,5^\circ$  (c = 0,2 ; diméthylsulfoxyde)

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl 1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 10)

30

F = 182 °C  
 $[\alpha]_D^{20} = +6,9^\circ$  (c = 0,6 ; tétrahydrofuranne)

35 4-trifluorométhyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 11)

F = 178-180 °C  
 $[\alpha]_D^{25} = +40,8^\circ$  (c = 0,26 ; CH<sub>3</sub>OH)

40

3-chloro-4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 12)

F = 230 °C  
 $[\alpha]_D^{22} = +32,7^\circ$  (c = 0,3 ; diméthylsulfoxyde)

45

4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 13)

50 F = 184 °C  
 $[\alpha]_D^{25} = +0,6^\circ$  (c = 0,3 ; tétrahydrofuranne)

2-oxo-4-propyl-1H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 14)

55 F = 178-178 °C  
 $[\alpha]_D^{25} = +3,0^\circ$  (c = 0,3 ; tétrahydrofuranne)

7,8,9,10-tétrahydro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pyran-3-yl 1,5-dithio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 15)

$$F = 182-183^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 20,6^{\circ} \text{ (c = 0,3 ; diméthylsulfoxyde)}$$

5

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 16)

$$F = 190-206^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 72^{\circ} \text{ (c = 0,5 ; diméthylsulfoxyde)}$$

10

3-chloro-4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 17)

$$F = 208-210^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 22,9^{\circ} \text{ (c = 0,24 ; diméthylsulfoxyde)}$$

15

4-méthyl-2-oxo-3-phényl-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 18)

$$F = 188-200^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = - 59,2^{\circ} \text{ (c = 0,12 ; CH}_3\text{OH)}$$

20

4-(1-méthyléthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 19)

$$F = 186-190^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = - 74,3^{\circ} \text{ (c = 0,14 ; CH}_3\text{OH)}$$

25

2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 20)

$$F = 193-195^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = - 92^{\circ} \text{ (c = 0,5 ; méthanol)}$$

30

35

2-éthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 21)

$$F = 130-137^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = - 84^{\circ} \text{ (c = 0,54 ; méthanol)}$$

40

2,3-diméthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 22)

$$F = 177-194^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -88,6^{\circ} \text{ (c = 0,45 ; tétrahydrofuranne)}$$

45

2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 23)

$$F = 194-196^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 19,1^{\circ} \text{ (c = 0,2 ; diméthylsulfoxyde)}$$

50

2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-6-yl 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside (exemple 24)

$$F = 108^{\circ} \text{C (décomposition : 200-240}^{\circ} \text{C)}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = - 107,7^{\circ} \text{ (c = 0,3 ; méthanol)}$$

55

**4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl 5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 25)**

$$F = 222^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -90^{\circ} \text{ (c = 0,5 ; tétrahydrofuranne)}$$

5

**2,3-diméthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 26)**

$$F = 204-208^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_D^{30} = +28,3^{\circ} \text{ (c = 0,35 ; méthanol)}$$

10

**2-éthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 27)**

$$F = 155^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +26,2^{\circ} \text{ (c = 0,53 ; méthanol)}$$

15

**3-bromo-2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 5-thio-β-D-xylopyranoside (exemple 28)**

$$F = 135-138^{\circ} \text{C}$$

$$[\alpha]_D^{21} = -43^{\circ} \text{ (c = 0,5 ; diméthylsulfoxyde)}$$

20

**25 PREPARATION V****Obtention du diméthylthiocarbamate de O-(4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl)**

30 A une suspension de 1 g ( $5,7 \cdot 10^{-3}$  mole) de 5-hydroxy-4-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one dans 10 ml d'eau et 10 ml d'acétone, on ajoute sous atmosphère inerte, 410 mg ( $7,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de potasse. Après 10 minutes à température ambiante, on additionne à  $0^{\circ} \text{C}$ , 770 mg ( $6,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorure de diméthylthiocarbamoyl dans 10 ml d'acétone. On maintient sous agitation pendant 2 heures à température ambiante puis après évaporation de l'acétone, on précipite le dérivé attendu dans l'eau. On obtient 1,35 g (rendement

35

$$F = 166-168^{\circ} \text{C}$$

En opérant de façon analogue on a préparé les produits regroupés dans les tableaux III et IV ci-après.

**40 PREPARATION VI****Obtention du diméthylthiocarbamate de S-(4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl)**

45 Une solution de 3,7 g ( $14 \cdot 10^{-3}$  mole) de diméthylthiocarbamate de O-(4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl) dans 50 ml de 1,2,3,4-tétrahydronaphthalène est maintenue à  $220^{\circ} \text{C}$  pendant 14 heures. Après refroidissement le produit attendu est précipité dans l'éther. Les cristaux obtenus sont rincés au cyclohexane et on obtient 2,95 g (rendement : 80 %) du produit attendu.

$$F = 129^{\circ} \text{C}$$

50

En opérant de façon analogue on a préparé les produits regroupés dans les tableaux V et VI ci-après.

**PREPARATION VII**

55

**Obtention de l'ester méthylique de l'acide 3-(2-hydroxy-6-(diméthylamino carbonyl thio)phényl)-2-buténoïque**



- A une solution de 2 g ( $7,6 \cdot 10^{-3}$  mole) de diméthylthiocarbamate de S-(4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl) dans 20 ml de méthanol, on ajoute sous atmosphère inerte 4,4 ml de méthylate de sodium (8 % de Na (p/v) dans le méthanol). Après 4 heures à température ambiante le milieu réactionnel est hydrolysé sur un mélange glace/acide chlorhydrique et le précipité formé est filtré. On obtient 1,7 g (rendement : 76 %) du produit attendu.
- F = 152 °C

### PREPARATION VIII

10

#### Obtention du 7-mercapto-4-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

- A une solution de 1 g ( $3,4 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'ester méthylique de l'acide 3-(2-hydroxy-6-(diméthylamino carbonyl thio)phényl)-2-buténoïque dans 10 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute, à 60 °C, 4 ml de méthylate de sodium (8 % de Na (p/v) dans le méthanol). Après 6 heures à 60 °C, le milieu réactionnel est hydrolysé sur un mélange glace/acide chlorhydrique/glace. On obtient 0,550 g (rendement : 85 %) du produit attendu.
- F = 136 °C

20

### PREPARATION IX

#### Obtention du 7-mercapto-4-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

- Sous atmosphère d'azote, 26,3 g (0,1 mole) de diméthylthiocarbamate de S-(4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl) sont mis en suspension dans 300 ml de méthanol. On ajoute, à température ambiante, 0,2 mole de méthylate de sodium (solution à 8 % de Na (p/v) dans le méthanol) et on chauffe à 45 °C pendant 4 heures. On contrôle en chromatographie sur couche mince en éluant avec un mélange acétate d'éthyl/toluène 1/4 (v/v) la disparition du produit de départ. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé sur un mélange glace/acide chlorhydrique concentré et après 30 minutes d'agitation le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'eau. Après séchage sur  $P_2O_5$ , on obtient 19,2 g (rendement = 100 %) du produit attendu.
- F = 132 °C
- En opérant de façon analogue on a préparé les produits regroupés dans les tableaux VII et VIII ci-après.

35

### PREPARATION X

40

#### Obtention de la 2-éthyl-7-(1-oxopropoxy)-3-(1-oxopropyl)-4H-1-benzopyran-4-one

- On maintient pendant 20 heures sous atmosphère inerte à une température de 170 °C une solution de 5 g ( $32,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1-(2,4-dihydroxyphényl) éthanone et de 4 g ( $48,8 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acétate de sodium dans 40 ml d'anhydride de l'acide propanoïque. On hydrolyse le mélange réactionnel en présence de bicarbonate de sodium et le produit est extrait au moyen d'acétate d'éthyle puis lavé au moyen d'eau. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Après addition de toluène on évapore à nouveau sous pression réduite les solvants restants. Après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant au moyen d'un mélange hexane/acétate d'éthyle 6/1 (v/v) on obtient 2 g (rendement : 20 %) du produit attendu.
- F = 84 °C

50

### PREPARATION XI

#### Obtention de la 2-éthyl-7-hydroxy-4H-1-benzopyran-4-one

On maintient à une température de 150 ° C pendant 9 heures une suspension de 6,5 g ( $21,5 \cdot 10^{-3}$  mole) de 2-éthyl-7-(1-oxopropoxy)-3-(1-oxopropyl)-4H-1-benzopyran-4-one et de 5 g ( $47 \cdot 10^{-3}$  mole) de carbonate de sodium dans 85 ml d'eau. On hydrolyse le mélange réactionnel au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le produit est extrait au moyen d'acétate d'éthyle. Après purification par chromatographie sur gel de silice au moyen d'un mélange éther/dichlorométhane 1/2 (v/v) on obtient 2,45 g (rendement : 61 %) du produit attendu.

F = 189 ° C

## 10 PREPARATION XII

### Obtention de la 7-acétyl-3-bromo-2-méthyl-4H-1-benzopyran-4-one

15 A une solution de 8,8 g ( $40 \cdot 10^{-3}$  mole) de 7-acétyl-2-méthyl-4H-1-benzopyran-4-one dans 80 ml d'acide acétique on ajoute à 60 ° C sous atmosphère inerte, 77,5 ml d'une solution de brome à 10 % dans l'acide acétique. Le mélange réactionnel est maintenu 2 heures à 60 ° C puis est laissé 12 heures au repos. On concentre sous pression réduite puis on neutralise le résidu au moyen d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On extrait au moyen d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau  
20 jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de magnésium et concentré à sec. Après chromatographie sur gel de silice en éluant au moyen d'un mélange dichlorométhane/méthanol 12/1 (v/v) on obtient 2,3 g (rendement : 19 %) du produit attendu.

F = 124 ° C

25

## PREPARATION XIII

### Obtention de la 3-bromo-7-hydroxy-2-méthyl-4H-1-benzopyran-4-one

30 A une suspension de 2,3 g ( $7,7 \cdot 10^{-3}$  mole) de 7-acétyl-3-bromo-2-méthyl-4H-1-benzopyran-4-one dans 40 ml de méthanol, on ajoute 2,2 ml de méthanolate de sodium (8 % de Na (p/v) dans le méthanol) sous atmosphère inerte. Après 30 minutes le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution glacée d'acide chlorhydrique. Le précipité formé est filtré puis lavé jusqu'à pH neutre. On obtient ainsi 1,9 g (rendement :  
35 96 %) du produit attendu.

F = 305-310 ° C (décomposition)

De façon non limitative, on a consigné un certain nombre de composés suivant l'invention dans les tableaux I et II ci-après.

40 L'activité anti-thrombotique des produits selon l'invention a été mise en évidence selon le protocole opératoire de thrombose veineuse suivant :

On réalise une stase veineuse sous hypercoagulation selon la technique décrite par WESSLER et al. (J. Applied Physiol. 1959, p. 943-946). L'agent hypercoagulant utilisé est, comme dans la technique décrite par J. HAUPMAN et al. (Thrombosis and Haemostasis 43 (2) 1980, P. 118), une solution de facteur X activé (Xa) fourni par la société dite Flow Laboratories (71 Knat pour 12,5 ml de sérum physiologique).

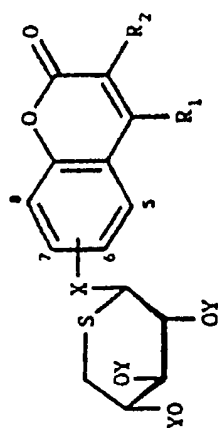
45 L'étude est réalisée sur des rats mâles Wistar, non à jeun, de 250 à 280 g répartis en lots de 10 animaux chacun. Les produits à tester sont administrés per os, en suspension dans le PEG 400. Une thrombose est induite 4 heures après ce traitement et le thrombus formé est prélevé et pesé.

Les résultats obtenus à la dose de 3 mg/kg p.o. ont été consignés dans les tableaux I et II.

50

55

TABLEAU I



Exemple	X	Position	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	% d'inhibition à 3 mg/kg
1a	O	7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	65
1	O	7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	-H	87
2a	O	6	-CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	53
2	O	6	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	81
3a	O	7	-CF <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	47
3	O	7	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	80
4a	O	8	-CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	51
4	O	8	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	52
5a	O	7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	46
5	O	7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	-H	26
6a	O	5	-CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	-

TABLEAU 1 (suite)

Exemple	X	Position	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	% d'inhibition à 3 mg/kg
6	O	5	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	42
7a	S	5	-CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	-
7	S	5	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	38
8a	S	7	-CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	65
8	S	7	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	46
9a	S	8	-CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	-
9	S	8	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	31
10a	S	6	-CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	32
10	S	6	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	37
11a	S	7	-CF <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	-
11	S	7	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	36
12a	S	7	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-COCH <sub>3</sub>	32
12	S	7	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H	65
13a	S	7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	58
13	S	7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	-H	54

TABLEAU I (suite)



Exemple	X	Position	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	% d'inhibition à 3 mg/kg
14a	S	7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	25
14	S	7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	-H	43
15a	S	7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-COCH <sub>3</sub>	23
15	S	7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-H	31
16a	O	7	-CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	63
16	O	7	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	63
17a	O	7	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-COCH <sub>3</sub>	67
17	O	7	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H	64
18a	O	7	-CH <sub>3</sub>		-COCH <sub>3</sub>	20
18	O	7	-CH <sub>3</sub>		-H	43

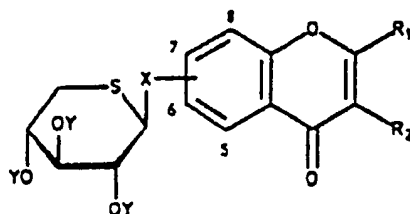
TABLEAU I (fin)

Exemple	X	Position	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	% d'inhibition à 3 mg/kg
19a	O	7	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>	-
19	O	7	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	36
A	produit de comparaison décrit à l'exemple 1 de EP-A-0133103					14 (1)
B	produit de comparaison décrit à l'exemple 97 de EP-B-0051023					5,5 (1)
C	produit de comparaison décrit à l'exemple 3 de EP-A-0290321					20 (2)

Notes : (1) produit testé à 12,5 mg/kg p.o.

(2) produit testé à 3 mg/kg p.o.

TABLEAU II



n° exemple	X	Position	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	% d'inhibition à 3 mg/kg
20a	O	7	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	20
20	O	7	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	53
21a	O	7	-COCH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	42
21	O	7	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	70
22a	O	7	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	66
22	O	7	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	36
23a	S	7	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-
23	S	7	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	26
24a	O	6	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-
24	O	6	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	36
25a	O	7	-COCH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-
25	O	7	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	28
26a	S	7	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
26	S	7	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	27
27a	S	7	-COCH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	23
27	S	7	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	26

TABLEAU II (fin)

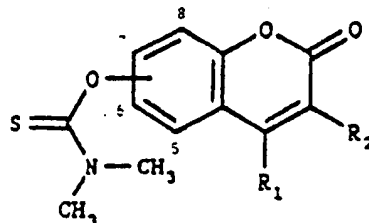
exemple	X	Position	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	% d'inhibition
28a	O	7	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-Br	25
28	O	7	- H	-CH <sub>3</sub>	-Br	49
A	Produit de comparaison décrit à l'exemple 1 de EP-A-0 133 103					14(1)
B	Produit de comparaison décrit à l'exemple 97 de EP-B-0 051023					5,5(1)
C	Produit de comparaison décrit à l'exemple 3 de EP-A-0 290 321					20(2)

Notes : (1) produit testé à 12,5 mg/kg p.o.

(2) produit testé à 3 mg/kg p.o.

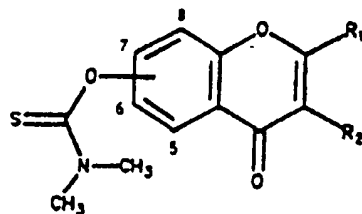


TABLEAU III



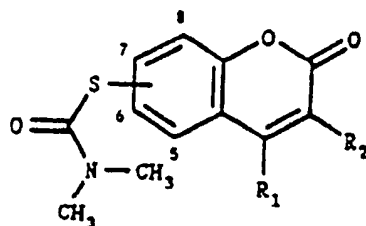
Position	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F (°C)
5	-CH <sub>3</sub>	-H	166-168
7	-CH <sub>3</sub>	-H	216
8	-CH <sub>3</sub>	-H	194
6	-CH <sub>3</sub>	-H	164
7	-CF <sub>3</sub>	-H	160
7	-CH <sub>3</sub>	-Cl	184,5
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	158-160
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	118-120
7 (1)	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		159-160

Note : (1) diméthylthiocarbamate de O-(7,8,9,10-tétrahydro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pyran-3-yl)

TABLEAU IV

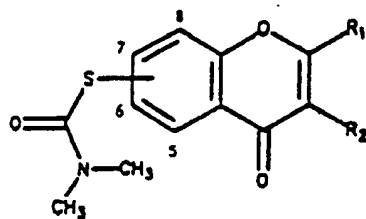
Position	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F (°C)
7	-CH <sub>3</sub>	-H	137
7	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	160
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	140

TABLEAU V



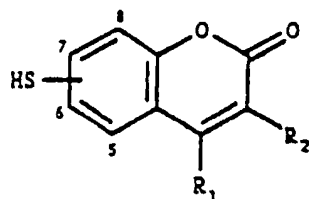
Position	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F (°C)
5	-CH <sub>3</sub>	-H	129
7	-CH <sub>3</sub>	-H	154
8	-CH <sub>3</sub>	-H	154
6	-CH <sub>3</sub>	-H	137
7	-CF <sub>3</sub>	-H	138
7	-CH <sub>3</sub>	-Cl	229
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	124
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	99-100
(1)	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		132

Note : (1) diméthylthiocarbamate de S-(7,8,9,10-tétrahydro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pyran-3-yl)

TABLEAU VI

Position	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F (°C)
7	-CH <sub>3</sub>	-H	164
7	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	138
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	116

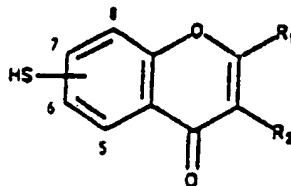
TABLEAU VII



Position	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F (°C)
7	-CH <sub>3</sub>	-H	136
7	-CH <sub>3</sub>	-H	132
8	-CH <sub>3</sub>	-H	114-115
6	-CH <sub>3</sub>	-H	138-140
7	-CF <sub>3</sub>	-H	115
7	-CH <sub>3</sub>	-Cl	153
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	152
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	88-89
7 (1)	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		139

**Note :** (1) 7,8,9,10-tétrahydro-3-mercapto-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-one

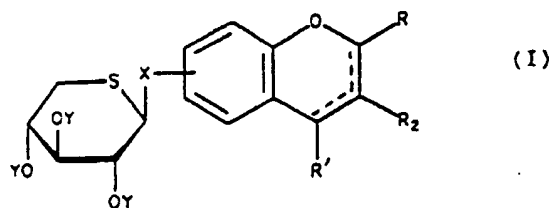
TABLEAU VIII



POSITION	R1	R2	F (°C)
7	-CH <sub>3</sub>	-H	120
7	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	122
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-H	74

## Revendications

1. composé oside caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble comprenant les benzopyranone- $\beta$ -D-thioxylosides de formule :



dans laquelle :

- l'un des substituants R ou R' représente un atome d'oxygène doublement lié au carbone cyclique et l'autre représente un groupe R<sub>1</sub>,
- le symbole

---

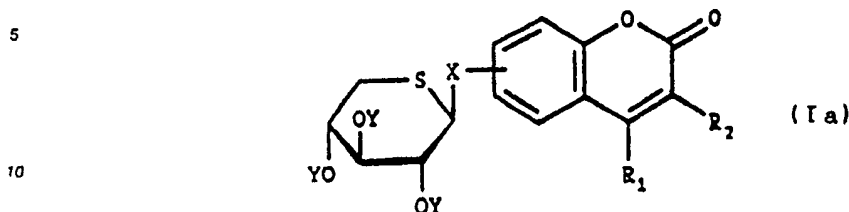
représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par l'un des substituants R ou R',

- X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène,

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés, un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo-[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one ; et,

- Y représente l'atome d'hydrogène ou un groupe acyle aliphatique en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>.

2. Composé oside selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble comprenant les benzopyran-2-one- $\beta$ -D-thioxylosides de formule :



15 dans laquelle :

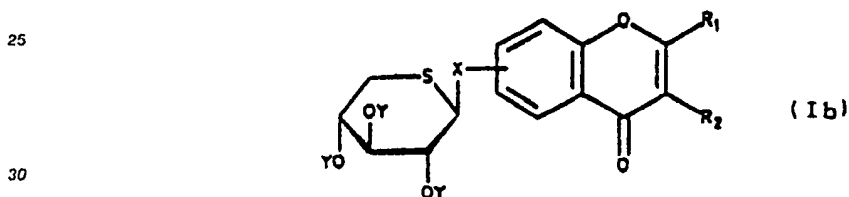
- X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène.

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyran-2-one auquel ils sont liés, un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo-

20 [b,d]pyran-6-one ; et,

- Y représente l'atome d'hydrogène ou un groupe acyle aliphatique.

3. Composé oside selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble comprenant les benzopyran-4-one- $\beta$ -D-thioxylosides de formule :



35 dans laquelle :

- X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène.

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyran-4-one auquel ils sont liés, un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one ; et,

40 - Y représente l'atome d'hydrogène ou un groupe acyle aliphatique en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>.

4. Composé oside selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que X est lié en position 7 au cycle benzopyranone et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène ou un groupe phényle.

5. Composé oside selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que Y représente le groupe CH<sub>3</sub>O.

6. 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- $\beta$ -D-xylopyranoside.

7. 3-chloro-4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- $\beta$ -D-xylopyranoside.

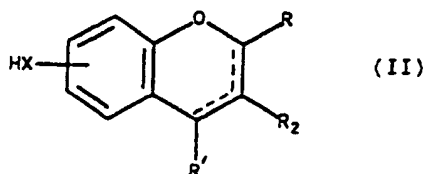
8. 4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- $\beta$ -D-xylopyranoside.

9. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé oside selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

10. Utilisation d'une substance selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour l'obtention d'un médicament antithrombotique destiné à une utilisation thérapeutique vis-à-vis des troubles de la circulation veineuse.

11. Procédé de préparation d'un benzopyranone- $\beta$ -D-thioxyloside de formule I selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

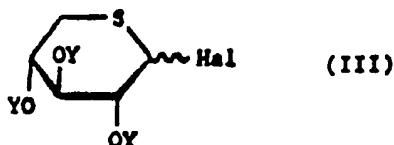
(i) on fait réagir un composé de formule :



5

où X, R, R' et R<sub>2</sub> sont définis comme ci-dessus,  
 10 avec un dérivé du thioxylose choisi parmi l'ensemble comprenant :  
 (i) les halogénures d'acylthioxylosyle de formule :

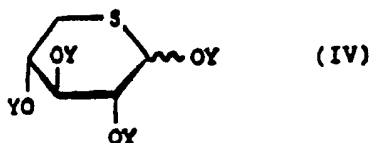
15



20

(ii) les thioxyloses peracylés de formule :

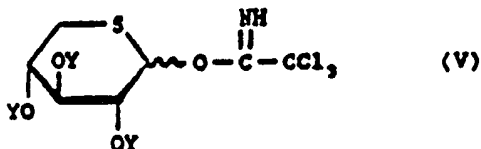
25



30

et,  
 (iii) les trichloracétimides d'acylthioxylosyle de formule :

35



40

dans lesquelles Hal représente un atome d'halogène tel que Cl ou Br (l'atome de brome étant ici l'atome d'halogène préféré) et Y représente un groupe acyle aliphatique en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, dans un solvant inerte, à raison de 1 mole de II pour environ 0,6 à 1,2 moles de composé III, IV ou V, en présence d'un accepteur d'acide et/ou d'un acide de Lewis et,

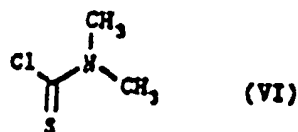
45 (ii) si nécessaire, on soumet le composé de formule I ainsi obtenu où Y est un groupe acyle aliphatique en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> à une réaction de désacylation à une température comprise entre 0 °C et la température de reflux du milieu réactionnel, dans un alcool inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (de préférence le méthanol) en présence d'un alcoolate métallique (de préférence le méthylate de magnésium ou le méthylate de sodium), pour obtenir un composé de formule I où Y est H.

50 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en outre par le fait que le composé de formule II où X représente l'atome de soufre intervenant au stade (i) est préparé selon les étapes suivantes :

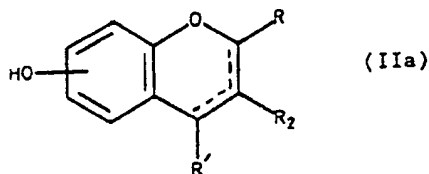
a) condensation, en milieu basique fort du chlorure de diméthylaminothiocarbamoyle de formule :

55

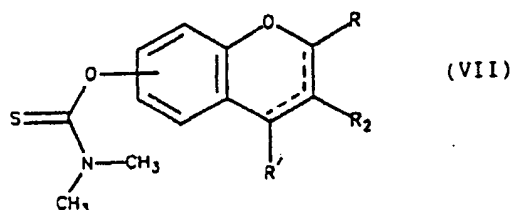




avec un composé de formule :

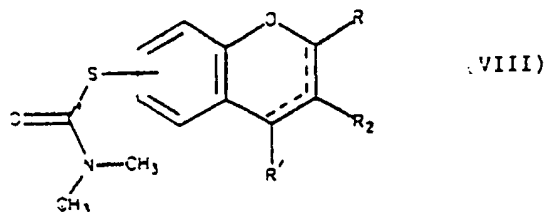


où R, R' et R<sub>2</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir un composé de formule :



où R, R' et R<sub>2</sub> sont définis comme ci-dessus.

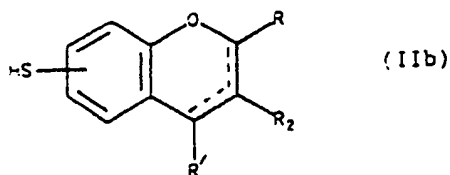
b) réarrangement du composé de formule VII ainsi obtenu par chauffage, pour obtenir un composé de formule :



où R, R' et R<sub>2</sub> sont définis comme indiqués ci-dessus et,

c) traitement du composé de formule VIII ainsi obtenu par un alcoolate métallique, de préférence le méthanolate de sodium ou de magnésium, dans un alcool inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, le diméthylformamide ou le dioxanne, pour obtenir un composé de formule II où X = S.

13. Produit intermédiaire nouveau intervenant dans la synthèse des benzopyranone-β-D-thioxylosides de formule I où X représente l'atome de soufre selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule :



dans laquelle :

- l'un des substituants R ou R' représente un atome d'oxygène doublement lié au carbone cyclique et l'autre représente un groupe R<sub>1</sub>,
- le symbole

5

---

représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par l'un des substituants R ou R'.

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, à l'exception du groupe 3-phényle quand R représente un atome d'oxygène doublement lié au carbone cyclique, R' représente l'atome d'hydrogène, le groupe SH est lié en position 7 et le symbole

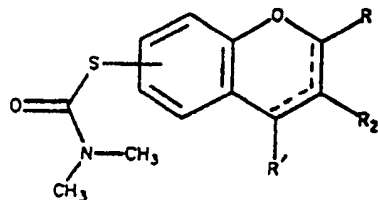
15

---

représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par le substituant R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one.

- 14. Produit intermédiaire nouveau intervenant dans la synthèse des benzopyranone-β-D-thioxylosides de formule I où X représente l'atome de soufre selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule :

25



(VIII)

30

dans laquelle :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one.
- 15. 2-éthyl-7-hydroxy-4H-1-benzopyran-4-one, en tant que produit intermédiaire intervenant dans la synthèse des composés de formule Ib.

40

45

50

55



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 90 40 2403

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 290 321 (FOURNIER) * Revendications 1,6,7 *	1,10	C 07 H 17/07 C 07 H 17/075 C 07 H 17/04
A,D	EP-A-0 133 103 (S.O.R.I.) * Page 1, ligne 11 - page 2, ligne 33 *	1,10	A 61 K 31/70 C 07 D 311/12 C 07 D 311/14
A,D	EP-A-0 051 023 (S.O.R.I.) * Page 1, ligne 1 - page 2, ligne 33 *	1,10	C 07 D 311/16 C 07 D 311/18 C 07 D 311/22
A	EP-A-0 130 833 (YAMANOUCI) * Abrégé *	1,10	
A	EP-A-0 221 293 (PENNWALT) * Abrégé *	1,10	
A	FR-A-2 100 884 (BOEHRINGER) * Page 1, lignes 1-31 *	1,10	
X	BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, vol. 34, 1901, pages 1693-1698; St.V. KOSTANECKI et al.: "Synthesen in der Chromongruppe" * Page 1697, lignes 4-11 *	15	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Lieu de la recherche LA HAYE			Examineur BRENNAN J.
Date d'achèvement de la recherche 16-01-1991			
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			